Münster 1935 No 32. Med. Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluß von Strontium- und Bariumsalzen auf die Sauerstoffatmung der Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

vorgelegt von

Karl Clasen
(Zahnarzt)
aus Ratingen.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1935

Dekan: Prof. Dr. P. Esch.
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfäl. Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Bisher wurden in der Hauptsache die pharmakologischen Wirkungen der Erdalkalien in ihren Beziehungen zum Calcium untersucht, und zwar zumeist an isolierten, überlebenden Organen. Die Untersuchungen erstreckten sich zunächst darauf, ob Calcium durch andere Erdalkaliionen in künstlichen Lösungen ersetzbar sei. Bei diesen Untersuchungen fand man nun, daß im wesentlichen nur Strontium geeignet ist, Ca-Ionen zu vertreten. Bei Magnesium und Barium waren in den meisten Fällen spezifische Giftwirkungen festzustellen. Barium wirkt vor allem auf die glatte Muskulatur, während Magnesium lähmend auf die Erregbarkeit der Muskulatur und auf das Zentralnervensystem wirkt. Diese Magnesiumwirkungen können durch einen Ueberschuß an Calcium aufgehoben werden. Im Gegensatz hierzu ist die Wirkung des Bariums durch Calcium nicht aufhebbar. Strontium wirkt auf das Zentralnervensystem in schädigender Weise, jedoch sind diese Schädigungen leicht reversibel. Strontium und Magnesium zeigen am Nervensystem Aehnlichkeiten in ihren Wirkungen, ein Antagonismus gegenüber Calcium ist hier nicht festzustellen.

Die Calcium- und Magnesiumeinwirkung auf den Sauerstoffverbrauch ist von Meier[1]) im hiesigen Institut bearbeitet worden. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, die Versuche über die Wirkung der Erdalkalien auf die Strontium- und Bariumsalze auszudehnen, um so ein abschließendes Urteil über die Stoffwechselwirkungen der Erdalkalien auf die Sauerstoffatmung zu gewinnen.

Auf Einzelheiten der Versuchsmethodik braucht nicht eingegangen zu werden, weil sie bereits in früheren Arbeiten aus dem hiesigen Institut hinreichend klargelegt wurde. Die Versuche wurden bei einer Temperatur von 30° C durchgeführt. Die Konzentrationen der Chloride von Strontium und Barium sind in den Tabellen, bezogen auf die wasserfreien Chloride, angegeben.

In der Arbeit von Meier hatten sich starke Abhängigkeiten in der Wirkungsweise bei Calcium- und Magnesiumsalzen vom chemischen Milieu gezeigt. In vielen Fällen wirken diese beiden

[1]) K. Meier: Inaugral-Dissertation, Münster, 1933.

Erdalkalien in Phosphatpufferlösung genau umgekehrt wie in ungepufferter Bicarbonatlösung. Es wurden deshalb zur Untersuchung in der vorliegenden Arbeit sowohl Bicarbonatlösung als auch Phosphatpufferlösung verwendet. Die Suspensionslösung hatte einen Phosphatgehalt von m/30 bzw. 0,5 % $NaHCO_3$. Eine Ausfällung der Erdalkalien durch die Phosphatlösung findet bei der starken Verdünnung der Erdalkalien und dem gewählten Phosphatpuffer (p_H = 7,0) nicht statt.

Versuchsergebnisse.

Versuchsserie I.

Als einfachste Versuchsanordnung wurde der Sauerstoffverbrauch von frischem Skelettmuskelgewebe und seine Beeinflussung durch Strontiumchlorid und Bariumchlorid geprüft. Durch den Sauerstoff werden dabei die im Gewebe enthaltenen Nährstoffe oxydiert. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 1 und 2 ersichtlich.

Die Wirkung der beiden Erdalkalien auf die Sauerstoffatmung des Gewebes ist einheitlich. Strontiumsalze regen die Sauerstoffzehrung an mit Ausnahme der Konzentration $0{,}25 \cdot 10^{-4}$ in Phosphatpufferlösung, Bariumsalze setzen sie herab. Das gilt für beide von uns verwendeten Suspensionsflüssigkeiten. Die Ausschläge im Sauerstoffverbrauch in Phosphatpufferlösung sind

Tabelle 1. Ohne Zusatz.
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.

Konzentration	Sr Cl_2				Ba Cl_2			
	Na H CO_3		Phosphat		Na H CO_3		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	360	278	231	247	360	278	231	247
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	362	294	299	306	341	260	216	229
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	385	315	273	287	312	231	177	180
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	370	300	195	218	356	266	183	192
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	378	307	238	248	342	252	208	221

Versuchstier: Frosch

Tabelle 2. Ohne Zusatz.
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.
Kontrollversuch = 100

Konzentration	Sr Cl_2						Ba Cl_2					
	Na H CO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0.25 \cdot 10^{-6}$	100	105	103	129	123	126	94	95	95	93	94	94
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	107	113	110	113	113	113	86	83	85	76	72	74
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	102	107	105	84	84	84	98	98	98	79	77	78
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	105	110	108	103	100	102	94	93	94	90	90	90
Versuchstier:	Frosch											

größer als die Bicarbonatlösung. Das bezieht sich sowohl auf die Steigerung als auch auf die Hemmung der Sauerstoffzehrung. Die stärkste Anregung der Gewebsatmung finden wir bei der schwächsten Konzentration von Strontiumchlorid, die stärkste Hemmung bei Bariumchlorid bei der Konzentration $0{,}25 \cdot 10^{-5}$.

Vergleicht man den Einfluß der alkalischen Erden Magnesium, Calcium, Strontium und Barium auf die Sauerstoffatmung des Gewebes miteinander, so zeigt sich daß Calcium- und Bariumsalze die Sauerstoffaufnahme hemmen, Magnesium- und Strontiumsalze sie aber steigern. Es besteht hier also ein Synergismus zwischen Calcium- und Bariumsalzen und ferner zwischen Magnesium- und Strontiumsalzen, ein Antagonismus zwischen Calcium- und Bariumsalzen einerseits und Magnesium- und Strontiumsalzen andererseits.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß im Stoffwechsel Calciumsalze nicht durch Strontiumsalze ersetzt werden können, da sie entgegengesetzte Wirkung zeigen.

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde der Abbau der Milchsäure durch Zusatz von Natriumlaktat untersucht. Da in diesen Versuchen der Milchsäuregehalt stark erhöht ist, tritt die Oxydation der Milchsäure ganz in den Vordergrund, indem die Oxydation der anderen Nährstoffe ganz zurücktritt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefaßt.

Durch den Laktatzusatz wird das Wirkungsbild der Erdalkalien stark verändert. Der erregende Einfluß der Strontiumsalze auf den Milchsäureabbau zeigt sich bereits in den stärksten Verdünnungen. Das Optimum liegt bei $0{,}25 \cdot 10^{-5}$. Die Steigerung gegenüber dem Kontrollversuch beträgt hier ungefähr 35%. Die Steigerungen der Sauerstoffaufnahme sind in den Laktatversuchen wesentlich höher als in den Versuchen ohne Laktatzusatz.

Tabelle 3. Zusatz: Laktat.
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.

Konzentration	$SrCl_2$				$BaCl_2$			
	Na H CO_3		Phosphat		Na H CO_3		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	263	350	295	274	263	350	295	274
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	343	438	350	365	255	347	303	281
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	380	478	372	387	242	336	269	252
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	348	446	302	316	250	341	351	324
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	358	456	344	356	232	330	318	295
Versuchstier:	Frosch							

Tabelle 4. Zusatz: Laktat.
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.
Kontrollversuch = 100

Konzentration	$SrCl_2$						$BaCl_2$					
	Na H CO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	= 100											
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	130	125	128	118	133	126	96	99	98	102	102	102
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	140	136	138	126	141	134	92	96	94	94	94	93
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	132	127	130	102	115	109	95	97	96	118	118	118
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	126	130	133	116	129	123	84	94	89	107	107	107
Versuchstier:	Frosch											

Die Bariumwirkung ist abhängig vom Milieu. In Bicarbonatlösung ist die Einwirkung nur gering. Lediglich in der stärksten Konzentration tritt eine deutlichere Hemmung in Erscheinung. In Phosphatpufferlösung besteht die Bariumchloridwirkung im Gegensatz zu Bicarbonatlösung bei höheren Konzentrationen in einer Steigerung der Sauerstoffzehrung. Die stärksten von uns angewandten Verdünnungen von $0{,}25 \cdot 10^{-6}$ sind ohne Einwirkung. Bei der Konzentration von $0{,}25 \cdot 10^{-5}$ wird in beiden Suspensionslösungen der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt.

Die Größenanordnung der beobachteten Steigerung oder Hemmung der Sauerstoffzehrung bei der Oxydation der Milchsäure ist für die einzelnen Erdalkalien verschieden groß. Am stärksten regt Strontium die Verbrennung der Milchsäure an. Es folgen Magnesium und in weitem Abstande Calcium in Bicarbonatlösung. Bei gewissen Konzentrationen tritt auch bei Barium- und Magnesiumsalzen eine gesteigerte Milchsäureoxydation in Erscheinung, während im allgemeinen Calciumsalze in Phosphatpufferlösung und Bariumsalze in Bicarbonatlösung hemmen.

Versuchsserie III.

Bei der Oxydation des aus dem Glykogen entstehenden Brennmaterials tritt eine starke Abhängigkeit vom Milieu zutage, wie aus Tabelle 5 und 6 ersichtlich ist.

In Phosphatpufferlösung ist die Wirksamkeit des Strontiums wesentlich erhöht gegenüber den Versuchen in Bicarbonatlösung. Die Phosphatlösung schafft für den Glykogenabbau günstigere Abbaubedingungen. Das läßt sich ohne weiteres in der

Tabelle 5. Zusatz: Glykogen
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.

Konzentration	$Sr\,Cl_2$				$Ba\,Cl_2$			
	Na H CO_3		Phosphat		Na H CO_3		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	327	279	204	200	327	279	204	200
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	348	323	231	215	303	257	258	268
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	339	313	339	318	293	248	226	245
$0.25 \cdot 10^{-4}$	324	284	280	298	309	254	243	258
$0.25 \cdot 10^{-3}$	329	298	317	311	318	263	247	262
Versuchstier:	Frosch							

Tabelle 6. Zusatz: Glykogen.
Frischer Skelettmuskel. cmm O_2 pro g u. Std.
Kontrollversuch = 100

Konzentration	$Sr\,Cl_2$						$Ba\,Cl_2$					
	Na H CO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	106	115	111	113	107	110	92	92	92	126	134	130
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	103	111	107	160	159	160	89	88	89	110	123	117
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	99	101	100	137	149	143	94	91	93	119	129	124
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	100	106	103	155	155	155	97	94	96	121	131	126

Versuchstier: Frosch

Weise erklären, daß für den Abbau von Glykogen Phosphorsäure notwendig ist. Bekanntlich werden bei der Spaltung des Glykogen zu einfacheren Bausteinen intermediär Hexosephosphorsäureester gebildet. Durch Erhöhung des Phosphatgehaltes — in unserem Falle durch die Phosphatpufferlösung — gehen diese Abbauvorgänge schneller vor sich. Die Folge davon ist — falls die nachfolgenden Fermentvorgänge ungestört verlaufen — eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme. Die starke Ueberlegenheit der Phosphatpufferlösung gegenüber der Bicarbonatlösung tritt sowohl für Strontium- wie auch für Bariumsalze in Erscheinung. In Bicarbonatlösung ist die Strontiumwirkung nur angedeutet, in Phosphatpufferlösung dagegen findet sich eine enorme Steigerung des Glykogenabbaues.

In besonders eindeutiger Weise zeigt sich die Ueberlegenheit des Phosphates in der Bariumwirkung. In Bicarbonatlösung findet bei allen Konzentrationen eine Verschlechterung des Glykogenabbaues statt, in Phosphatpufferlösung dagegen eine erhebliche Steigerung.

Aehnliche Verhältnisse liegen bei Calcium und Magnesium vor. Die Hemmung der Sauerstoffzehrung durch Calcium in Bicarbonatlösung wird in Phosphatpufferlösung weitgehend ausgeglichen. Magnesiumsalze, die in Bicarbonatlösung den Glykogenabbau unbeeinflußt lassen, regen ihn in Phosphatlösung stark an. Worauf die Stimulierung des Glykogenabbaus in Phosphatpufferlösung durch die alkalischen Erden zu beziehen ist, läßt sich durch die Bestimmung der Sauerstoffzehrung nicht entscheiden. Die Versuche sprechen aber dafür, daß gerade die phosphorsäure-

veresternden oder -spaltenden Fermente es sind, die durch die alkalischen Erden in ihrer Tätigkeit angeregt werden. Die den weiteren Abbau der Phosphatester besorgenden Fermentreaktionen würden durch die alkalischen Erden spezifisch beeinflußt werden, und zwar würde die Calcium- und Bariumwirkung in einer Hemmung, die Strontium- und Magnesiumwirkung dagegen in einer Steigerung dieser fermentativen Vorgänge ihren Ausdruck finden. Um diese Fragen zu entscheiden, müßten noch weitere Versuchsmethoden zur Untersuchung herangezogen werden, durch die besonders die Gewebsphosphatasen bzw. -phosphatesen erfaßt würden.

Versuchsserie IV.

Die Glukoseoxydation durch Herzmuskelgewebe verdient eine eingehendere Besprechung, weil die normale Herzaktion an an einem bestimmten Gehalt des Blutes an Calcium- und Magnesiumsalzen gebunden ist. Nach Ringer[1]) kann das Calcium in der Durchströmungsflüssigkeit für das überlebende Froschherz durch Strontium- und Bariumsalze fast vollkommen ersetzt werden. Calcium-, Strontium- und Bariumsalze[2]) stehen in einem antagonistischen Verhältnis zu den Magnesiumsalzen, was die Einwirkung auf die Herztätigkeit angeht. Man könnte aus diesem Verhalten die Schlußfolgerung ableiten, daß durch Strontium- und Bariumsalze dieselben Stoffwechselleistungen des Herzens angeregt werden wie durch Calciumsalze. Ein Beweis für diese Annahme steht bislang aber noch aus. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 7 und 8 zusammengefaßt.

Tabelle 7. Zusatz: Glukose. Herz. cmm O_2 pro g und Stunde.

Konzentration	$SrCl_2$				$BaCl_2$			
	$NaHCO_3$		Phosphat		$NaHCO_3$		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	514	489	340	353	514	489	340	353
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	549	509	402	408	454	421	317	310
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	537	493	446	448	384	342	387	278
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	540	498	438	438	438	419	311	300
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	517	494	440	446	539	529	329	321
Versuchstier:	Kalb							

[1]) Ringer, Journ. of physiol. 4, 370, 188, 4; zit. nach Höber in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol., Bd. 3, 1, S. 250. Berlin, Springer, 1927.

[2]) Literatur bei Höber l. c.

Tabelle 8. Zusatz: Glukose.
Herz. cmm O_2 pro g und Stunde.
Kontrollversuch = 100.

Konzentration	$Sr\,Cl_2$						$Ba\,Cl_2$					
	Na H CO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	106	104	105	118	115	117	88	83	86	93	87	90
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	104	100	102	131	126	129	74	69	72	84	78	81
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	105	101	103	128	124	126	85	83	84	91	85	88
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	100	101	101	129	126	138	104	107	106	96	90	93
Versuchstier:	Kalb											

Strontiumchlorid läßt in Bicarbonatlösung die Glukoseoxydation unbeeinflußt, in Phosphatlösung dagegen zeigt sich eine erhebliche Verbesserung der Glukoseverwertung. Die stark erregende Wirkung des Strontiums in Phosphatlösung ist übrigens ein Hinweis darauf, daß beim Glukoseabbau durch Herzmuskel Phosphorsäureester irgendwie beteiligt sein müssen. Das stimmt auch mit der Erfahrung überein, wissen wir doch, daß beim Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe intermediär Hexosephosphorsäureester auftreten.

Die Bariumwirkung äußert sich in einer Hemmung der Glukoseoxydation, die am stärksten bei der Konzentration von $0{,}25 \cdot 10^{-5}$ zutage tritt. Die Hemmung ist in Bicarbonatlösung ausgesprochener als in Phosphatlösung. Calciumsalze setzen ähnlich wie Bariumsalze die Sauerstoffzehrung des Gewebes bei Glukosezusatz herab. Die Hemmung ist hier aber in Phosphatlösung stärker als in Bicarbonatlösung. Das spricht dafür, daß der Mechanismus der Calcium- und Bariumwirkung verschieden ist, indem verschiedenartige Fermentreaktionen betroffen werden.

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß sich die Strontiumwirkung nicht mit der Calciumwirkung deckt. Die Vertretbarkeit des Calciums durch Strontium muß mithin auf die Beeinflussung verschiedener Stoffwechselvorgänge zurückgeführt werden.

Versuchsserie V.

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe muß getrennt behandelt werden, weil hier der Abbaumechanismus ein anderer ist

als in Herzmuskelgewebe. Für die Glukosespaltung im Hirn wird Phosphat nicht benötigt.

Wie aus Tabelle 9 und 10 hervorgeht, schädigt Bariumchlorid die Glukoseoxydation ganz gewaltig, stärker in Bicarbonatlösung als in Phosphatlösung. Das Maximum der Hemmung liegt bei $0{,}25 \cdot 10^{-5}$ und nimmt mit ansteigender Konzentration ab. Strontiumsalze steigern in Phosphatlösung die Glukoseoxydation, nicht aber — mit Ausnahme der stärksten Verdünnung — in Bicarbonatlösung.

Hinsichtlich der Glukoseoxydation im Hirngewebe zeigen die vier Erdalkalien jedes für sich einen besonderen Wirkungstyp. Am stärksten erregend wirkt das Magnesium, und zwar nimmt die Wirkungsstärke mit der Verdünnung zu. Auf der anderen Seite — als rein hemmendes Element — steht das Barium. In der Mitte stehen die Strontium- und Calciumsalze, die je nach dem Milieu und der Konzentration die Glukoseoxydation steigern oder herabsetzen können. Ein reiner Antagonismus in der Wirkung findet sich also nur bei Barium- und Magnesiumsalzen.

Versuchsserie VI.

Die Abbauversuche mit Hexosediphosphat als Substrat liefern uns einen weiteren Hinweis dafür, daß bei der Wirkung der Erdalkalien auf den Kohlenhydratstoffwechsel die Gewebsphosphatasen beteiligt sind. Die Esterbildung kommt bei der Hexosediphosphorsäure nicht in Frage, weil bereits der fertige Ester vorliegt.

Tabelle 9. Zusatz: Glukose.
Hirn. cmm O_2 pro g und Stunde.

Konzentration	$SrCl_2$				$BaCl_2$			
	$NaHCO_3$		Phosphat		$NaHCO_3$		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	355	330	259	231	355	330	259	231
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	398	373	335	268	274	258	228	203
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	316	293	270	236	232	212	186	173
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	342	323	304	256	244	227	208	188
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	312	292	263	234	308	293	252	224

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle 10. Zusatz: Glukose.
Hirn. cmm O_2 pro g und Stunde.
Kontrollversuch = 100

Konzentration	$Sr\,Cl_2$						$Ba\,Cl_2$					
	Na H CO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	112	113	113	129	111	120	77	78	78	88	87	88
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	89	88	89	104	102	103	65	63	64	72	74	73
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	99	97	98	113	110	112	65	69	68	80	79	80
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	87	88	88	101	101	101	86	88	97	97	96	97
Versuchstier:	Kaninchen											

Wie Tabelle 11 und 12 erkennen lassen, wird der Abbau von Hexosediphosphorsäure durch Strontiumsalze stark beschleunigt. Die beiden Pufferlösungen haben keinen Einfluß auf die Wirkungsstärke. Beim Glykogenabbau lagen die Verhältnisse anders. Hier war Phosphat weit überlegen, was als eine Aktivierung der Esterbildung durch Strontiumsalze gedeutet wurde. Da der Abbau des Hexosediphosphats unter der Strontiumwirkung beschleunigt vor sich geht, so muß Strontium auch die tieferen Abbaustufen, die unter den Phosphatestern liegen, aktivieren.

Tabelle 11. Zusatz: Hexosediphosphorsäure.
Frischer Skelettmuskel. cmm 0_2 pro g und Stunde.

Konzentration	$Sr\,Cl_2$				$Ba\,Cl_2$			
	Na H CO_3		Phosphat		Na H CO_3		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	299	305	214	280	299	305	214	280
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	354	378	279	338	302	307	210	262
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	380	408	325	353	276	276	188	229
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	331	353	265	334	287	292	201	254
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	352	371	295	339	313	318	234	282
Versuchstier:	Frosch							

Tabelle 12. Zusatz: Hexosediphosphorsäure. Frischer Skelettmuskel. cmm 0_2 pro g und Stunde. Kontrollversuch = 100.

Konzentration	$Sr\,Cl_2$						$Ba\,Cl_2$					
	$Na\,H\,HO_3$			Phosphat			$Na\,H\,CO_3$			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	118	123	121	130	120	125	101	100	100	98	93	96
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	127	133	130	151	126	138	93	90	92	87	81	84
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	110	115	113	122	119	121	96	95	96	93	90	92
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	117	121	119	137	121	129	104	104	104	109	100	105
Versuchstier:	Frosch											

Bariumsalze setzen in mittleren Konzentrationen den Abbau der Hexosediphosphorsäure geringfügig herab. Das Maximum der Hemmung liegt wie beim Glykogenabbau bei der Konzentration $0{,}25 \cdot 10^{-5}$. Da unter der Bariumchloridwirkung der Glykogenabbau in Phosphatpufferlösung gesteigert, in Bicarbonatlösung aber gehemmt ist, desgleichen der Abbau der Hexosediphosphorsäure in beiden Suspensionsflüssigkeiten, kann man hieraus schließen, daß die tieferen Abbaustufen im Kohlenhydratstoffwechsel es sind, bei denen die Giftwirkung des Bariums einsetzt.

Unter den vier Erdalkalien nimmt das Barium eine Sonderstellung ein, indem es allein — im Gegensatz zu den anderen Gliedern dieser Gruppe — die Oxydation der Hexosediphosphorsäure schädigt.

Versuchsserie VII.

Die Oxydation der Bernsteinsäure wurde in stark mit Wasser extrahiertem Muskelgewebe untersucht. Das ist deshalb möglich, weil das säureabbauende Ferment fest am Gewebe haftet und nicht wasserlöslich ist. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 13 und 14 zusammengestellt.

Hier zeigt sich deutlich die starke Ueberlegenheit in Bicarbonatlösung gegenüber den Versuchen in Phosphatlösung. In Biscarbonatlösung führen Strontium- und Bariumsalze zu einer ganz enormen Steigerung der Bernsteinsäureoxydation. Die optimale Strontiumchloridkonzentration ist $0{,}25 \cdot 10^{-5}$, die optimale Bariumchloridkonzentration $0{,}25 \cdot 10^{-4}$. Die Wirkung der beiden

Salze kommt bereits bei der stärksten Verdünnung zum Ausdruck. Bariumchlorid hemmt bei dieser Konzentration die Sauerstoffzehrung, die bei der hundertfachen Konzentration das Doppelte beträgt wie bei der starken Verdünnung. In der Phosphatpufferlösung sind die Ausschläge in der Sauerstoffzehrung nur gering, besonders gilt das für Bariumchlorid. Woraus diese Unterschiede im Verhalten der beiden Suspensionsflüssigkeiten begründet sind, dafür fehlt jeder Anhaltspunkt.

Tabelle 13. Zusatz: Bernsteinsäure.
Ausgewaschener Muskel. cmm 0_2 pro g und Stunde.

Konzentration	$Sr\ Cl_2$				$Ba\ Cl_2$			
	Na H CO_3		Phosphat		Na H CO_3		Phosphat	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	118	124	85	108	118	124	85	108
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	153	168	100	124	99	105	72	94
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	217	230	91	111	143	150	89	112
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	179	197	107	136	218	230	81	100
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	170	185	96	118	161	172	91	114
Versuchstier:	Meerschweinchen							

Tabelle 14. Zusatz: Bernsteinsäure.
Ausgewaschener Muskel. cmm 0_2 pro g und Stunde.
Kontrollversuch = 100.

Konzentration	$Sr\ Cl_2$						$Ba\ Cl_2$					
	Na HCO_3			Phosphat			Na H CO_3			Phosphat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
$0{,}25 \cdot 10^{-6}$	129	135	132	117	114	116	77	84	81	89	97	88
$0{,}25 \cdot 10^{-5}$	183	185	184	107	102	104	121	120	121	104	103	104
$0{,}25 \cdot 10^{-4}$	151	158	155	125	125	128	184	185	185	95	93	94
$0{,}25 \cdot 10^{-3}$	144	149	147	112	109	111	136	138	137	107	105	106
Versuchstier:	Meerschweinchen											

Bemerkenswert ist das unterschiedliche Verhalten der Erdalkalien auf die Bernsteinsäureoxydation. Calcium- und Magnesiumsalze auf der einen Seite hemmen den Abbau der Bernsteinsäure, Strontium- und Barium dagegen — besonders stark in Bicarbonatlösung — beschleunigen ihn.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Strontium- und Bariumsalzen auf die Sauerstoffatmung überlebenden Gewebes geprüft. Als Suspensionslösungen wurden Natriumbicarbonat- und Phosphatpufferlösungen benutzt. Die Befunde von Meier, dessen Arbeit

Tabelle 15. Uebersichtstabelle 1.
O_2 : % vom Kontrollversuch.

Erdalkalisalze	$NaHCO_3$ Konzentration : 0,25				Phosphatpuffer Konzentration : 0,25				Organ Zusatz
	−6	−5	−4	−3	−6	−5	−4	−3	
	10	10	10	10	10	10	10	10	
$CaCl_2$	86	83	72	90	91	96	100	100	Muskel ohne Zusatz
MgC_2	99	109	107	104	103	102	108	107	
$SrCl_2$	103	110	105	108	126	113	84	102	
$BaCl_2$	95	85	98	94	94	74	78	90	
$CaCl_2$	113	106	103	106	87	78	86	108	Muskel Laktat
$MgCl_2$	108	139	118	102	97	107	103	92	
$SrCl_2$	128	138	130	133	126	134	109	123	
$BaCl_2$	98	94	96	89	102	93	118	107	
$CaCl_2$	92	92	88	83	102	90	94	90	Muskel Glykogen
$MgCl_2$	102	105	100	94	89	118	119	95	
$SrCl_2$	111	107	100	103	110	160	143	155	
$BaCl_2$	92	89	93	96	130	117	124	126	
$CaCl_2$	94	93	92	89	83	75	73	68	Herz Glukose
$MgCl_2$	103	101	99	89	115	413	110	105	
$SrCl_2$	105	102	103	101	117	129	126	128	
$BaCl_2$	86	72	84	106	90	81	88	93	
$CaCl_2$	87	95	109	123	113	98	89	86	Hirn Glukose
$MgCl_2$	123	113	107	94	138	124	116	111	
$SrCl_2$	113	89	98	88	120	103	112	101	
$BaCl_2$	78	64	68	87	88	73	80	97	
$CaCl_2$	118	114	111	108	121	100	116	121	Muskel Hexosedl-phosphor-säure
$MgCl_2$	119	137	124	106	111	124	126	116	
$SrCl_2$	121	130	113	119	125	138	121	129	
$BaCl_2$	100	92	96	114	96	84	92	105	
$CaCl_2$	79	79	87	81	66	78	56	76	Ausgewasch. Muskel Bernstein-säure
$MgCl_2$	78	89	84	72	84	88	77	80	
$SrCl_2$	132	184	155	147	116	104	128	111	
$BaCl_2$	81	121	185	137	88	104	94	106	

Tabelle 16. Uebersichtstabelle 2.

Oxydierte Verbindungen	Konzentration der Chloride in der Suspensionsflüssigkeit	Na H CO_3				Phosphat			
		Ca	Mg	Sr	Ba	Ca	Mg	Sr	Ba
Gewebsdonatoren Muskel	10^{-6}		∅	∅	∅	−	∅	++	−
	10^{-5}	−−	+	+	−	∅	∅	+	−−
	10^{-4}	−−	+	∅	∅	∅	+	−−	−−
	10^{-3}	−	∅	+	−	∅	+	∅	−
Laktat	10^{-6}	+	+	++	∅	−	∅	++	∅
	10^{-5}	+	+++	+++	−	−−	+	+++	−
	10^{-4}	∅	++	++	∅	−	∅	+	++
	10^{-3}	+	∅	+++	−	+	−	++	+
Glykogen	10^{-6}	−	∅	+	−	∅	−	+	++
	10^{-5}	−	∅	+	−	−	++	+++	++
	10^{-4}	−	∅	∅	−	−	++	+++	++
	10^{-3}	−−	−	∅	∅	−	−	+++	++
Glukose Herz	10^{-6}	−	∅	∅	−	−	+	++	−
	10^{-5}	−	∅	∅	−−	−−	+	++	−−
	10^{-4}	−	∅	∅	−−	−−	+	++	−
	10^{-3}	−	−	∅	+	−−−	+	++	−
Glukose Hirn	10^{-6}	−	++	+	−−	+	+++	++	−−
	10^{-5}	∅	+	−	−−−	∅	++	∅	−−
	10^{-4}	+	+	∅	−−−	−	++	++	−−
	10^{-3}	++	−	−	−−	−	+	∅	∅
Hexosediphosphorsäure	10^{-6}	++	++	++	∅	++	+	++	∅
	10^{-5}	+	+++	++	+	∅	++	+++	−
	10^{-4}	+	++	+	∅	++	++	++	−
	10^{-3}	+	+	++	+	++	++	++	∅
Bernsteinsäure	10^{-6}	−−	−−	+++	−−	−−−	−−	++	−−
	10^{-5}	−−	−	+++	++	−−	−	∅	∅
	10^{-4}	−	−−	+++	+++	−−−	−−	++	−
	10^{-3}	−−	−−	+++	+++	−−	−−	+	+

\+ 5% = ∅ = ohne Einwirkung
\+ 6 – 15% = + bzw. − = leichte Steigerung bzw. Hemmung
+16 – 30% = ++ bezw. −− = starke „ „ „
größer als 31% = +++ bezw. −−− = sehr starke „ „ „

die Einwirkung von Calcium- und Magnesiumsalzen auf die Oxydationsvorgänge im Gewebe zum Gegenstand hatten, wurden mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Die Wirkung der alkalischen Erden auf die Sauerstoffzehrung ist in einer Tabelle übersichtlich zusammengestellt. Die Wirkung der alkalischen Erden ist weitgehend von der Suspensionsflüssigkeit abhängig. Die Wirkungsweise ist je nach dem Milieu sehr häufig umgekehrt. Dies Ver-

halten tritt besonders deutlich beim Abbau von denjenigen Stoffen in Erscheinung, die bei ihrer Oxydation intermediär Phosphorsäureester bilden. Eine Hemmung der Sauerstoffzehrung der Erdalkalien in Bicarbonatlösung bzw. eine nur geringe Einwirkung wird in Phosphatpufferlösung ausgeglichen oder sogar in eine starke Förderung umgewandelt. Dies Verhalten kommt besonders beim Abbau des Glykogens zum Ausdruck, beim Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe bei Magnesium- und Strontiumsalzen. Ein vollkommener Antagonismus läßt sich bei den Erdalkalien in keinem Falle nachweisen. Die Erdalkalien sind also in keinem Fall durch ein anderes Erdalkalienmetall ersetzbar. Im Ganzen gehören die Magnesium- und Strontiumsalze hinsichtlich ihrer Stoffwechselwirkung zusammen, desgleichen Calcium- und Bariumsalze. Strontium- und Magnesiumsalze führen in fast allen Fällen zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, Calcium- und Bariumsalze dagegen zu einer Hemmung. Diese allgemeine Regel gilt nur angenähert. Hervorzuheben ist, daß die Bernsteinsäureoxydation durch Magnesiumsalze gehemmt, durch Bariumsalze vor allem in Bicarbonatlösung gesteigert wird, desgleichen beim Glykogenabbau durch Bariumsalze in Phosphatpufferlösung. Calciumsalze, die im allgemeinen lediglich eine hemmende Wirkung auf die Gewebsatmung ausüben, steigern die Oxydation der Hexosediphosphorsäure und die Glukoseoxydation im Hirngewebe, letztere aber nur in Bicarbonatlösung. Es wurde versucht, das unterschiedliche Verhalten von Bicarbonat- und Phosphatpufferlösung zu deuten.

Lebenslauf.

Ich wurde am 8. Juli 1909 zu Ratingen im Rheinland geboren. Zunächst besuchte ich das Progymnasium zu Ratingen, später das Prinz-Georg-Gymnasium zu Düsseldorf, wo ich im Jahre 1929 meine Reifeprüfung ablegte. Mit meinem zahnärztlichen Studium begann ich in Marburg. In den klinischen Semestern studierte ich in Breslau und in Münster. Mein Staatsexamen bestand ich im Dezember 1933 im Münster i. Westf. mit der Note „sehr gut".

Karl Clasen.